

## ALEGEREA TRATAMENTULUI ANTIBACTERIAN ÎN DEPENDENȚĂ DE FORMA CLINICĂ ALE ARTRITEI REACTIVE

Liliana Groppa<sup>1,2</sup> – prof. univ., dr. hab. șt. med.,

Lia Chișlari<sup>2</sup> – conf. univ., dr. șt. med.,

Eugeniu Russu<sup>2</sup> – conf. univ., dr. șt. med.,

Larisa Rotaru<sup>1,2</sup> – conf. univ., dr. șt. med.,

Victor Cazac<sup>1,2</sup> – asist. univ.,

<sup>1</sup>IMSP SCR, Laboratorul de Reumatologie,

<sup>2</sup>IP USMF „Nicolae Testemițanu”, Departamentul Medicina Internă,

Disciplina de reumatologie și nefrologie

Tel. +37378542966, eugen\_russu@yahoo.co.uk

### Rezumat

Prezentul studiu a prevăzut cercetarea eficacității doxiciclinei, levofloxacinei și claritromicinei printre pacienții cu diferite forme clinice ale artritei reactive. Ameliorarea sindromului articular în forma urogenitală a fost aproximativ 74% în grupul pacienților cu doxiciclină, la 61% pacienți cu claritromicină, și la 61% pacienți cu levofloxacină. În forma mixtă, un efect pozitiv semnificativ a fost realizat în toate grupurile de pacienți, însă eficacitatea doxiciclinei versus levofloxacinei și claritromicinei a fost mai înaltă, astfel doxiciclina fiind de preferință. La pacienții cu forma urogenitală a bolii, fără semne de enterită, eficacitatea tratamentului cu claritromicină și doxiciclină nu diferă în mod semnificativ, astfel încât în această formă de artrită reactivă pot fi folosite ambele antibiotice studiate, iar levofloxacina nu demonstrează eficacitate comparabilă. În cazul formei enterocolitice utilizarea levofloxacinei a fost semnificativ mai mare și s-a menținut timp de 9 luni. Eficacitatea doxiciclinei și claritromicinei a fost comparabilă.

**Cuvinte-cheie:** artrita reactivă, tratament antibacterian, forme clinice

### Summary. Selection of antibacterial therapy depending on the clinical form reactive arthritis

The purpose of the study was the comparative study of the effectiveness of doxycycline, levofloxacin and clarithromycin in different clinical forms of reactive arthritis. The frequency of improvement in urogenital reactive arthritis was similar and amounted to 74% in patients receiving doxycycline in 61% of patients treated with clarithromycin and 61% of patients in the group treated with levofloxacin. Among patients with mixed form of reactive arthritis showed significant differences between groups in terms of efficiency. The greatest effect was stable in patients treated with doxycycline, while levofloxacin and clarithromycin showed transient efficiency. However, among patients with reactive arthritis intestinal form that received levofloxacin was found steady improvement was observed within months. The effectiveness of doxycycline and clarithromycin was comparabl.

**Key words:** reactive arthritis, antibacterial treatment, clinical forms

### Резюме. Выбор антибактериальной терапии в зависимости от клинической формы реактивного артрита

Было проведено сравнительное исследование эффективности доксициклина, левофлоксацина и кларитромицина при различных клинических формах реактивного артрита. Частота улучшений при урогенитальном реактивном артрите была примерно одинаковой и составила 74% в группе пациентов принимающих доксициклин, у 61% больных получавших кларитромицин и у 61% пациентов из группы с лечением левофлоксацина. Среди

пациентов со смешанной формой реактивного артрита были обнаружены значительные различия между группами с точки зрения повышения эффективности. Наибольший стабильный эффект наблюдался в группе пациентов, получавших доксициклин, в то время как левофлоксацин и кларитромицин продемонстрировали переходную эффективность. Однако, среди больных с реактивным артритом энтероколитической формой, которые получили левофлоксацин было найдено стабильное улучшение, которое наблюдалось в течении 9 месяцев. Эффективность доксициклина и кларитромицина была сопоставима.

**Ключевые слова:** реактивный артрит, антибактериальная терапия, клинические формы

Artrita reactivă (ARe) este artrita care apare în medie după 1-4 săptămâni ca răspuns la o infecție cu un microorganism specific, cu poartă de intrare enterală sau urogenitală, în special la indivizi HLA B27 pozitivi [6,9].

Se impun două precizări:

- din definiția clasică a dispărut mențiunea „aseptică” deoarece, prin reacția de polimerizare în lanț, s-au pus în evidență antigene peptidice și acizi nucleici din bacteriile generatoare. Diferența esențială față de artritele infecțioase este că, în cazul artritelor reactive, nu s-a reușit aproape niciodată cultura de bacterii viabile din articulații [1,7];

- există și artrite reactive neclasificabile ca spondiloartropatie seronegativă deoarece respectă parțial definiția, având altă poartă de intrare și nefiind legate de HLA B27, de exemplu artrita din reumatismul articular acut numită de unii autori artrită reactivă poststeptococică. Actual, însă, se consideră artrite reactive strict cele clasificabile ca spondiloartropatie seronegativă [2,4].

Artrita reactivă are o incidență de 30-40/100000 și un debut în special între 20-40 ani, fără particularități de sex sau rasă. ARe se dezvoltă la 2-6% din bolnavii care au suportat o infecție intestinală acută și 1-3% din cei ce au suportat o infecție urinară, uretrită, condiționată de *Chlamidia trachomatis* [1,3,7]. Conform datelor numeroaselor studii, bolnavii cu ARe alcătuiesc aproximativ 10% din pacienții secțiilor de reumatologie. La 20% apare o formă sau alta a artritei cronice periferice și/sau afectării scheletului axial, iar în 42% ale formelor cronice se observă invalidizarea pacienților [5,8].

La general infecția etiologică în cadrul ARe se identifică în 40-56% cazuri. În același timp rămâne neclar, de ce prezența acestor infecții induce ARe doar la 1-10% persoane. Factorul infecțios este reprezentat de germeni care au caractere comune: sintetizează lipopolizaharid, se atașează ușor de membrana celulară și invadează celulele mucoasei intestinale sau urogenitale și au tendința să persiste intracelular. Incidența medie a apariției ARe în diferite infecții constituie: *Chlamydia trachomatis* – 1%; *Campylobacter jejuni* – 2-39%; *Shigella flexneri* – 1,2-6,9%; *Salmonella* – 1,2-14%; *Yersinia enterocolitica* – 5-33% [5,7,10].

Astăzi, nu este cert stabilită nu doar eficacitatea comparativă a diferitor preparate antibacteriene, ci și frecvența și durata remisiunilor atinse [5,10]. Astfel este rezonabil efectuarea în continuare a cercetărilor privind studiul eficacității tratamentului antibacterian în artrita reactivă.

**Scopul studiului:** cercetarea posibilităților tratamentului etiotrop antibacterian diferențiat la agenții patogeni în diferite forme clinice ale artritei reactive.

**Material și metode:** pentru realizarea scopului și obiectivelor studiului, a fost selectat un lot de 161 de pacienți cu diagnosticul cert de artrită reactivă, stabilit în două etape de corespundere a criteriilor. Prima etapă a inclus corespunderea diagnosticului în conformitate cu criteriile de diagnostic după Amor B., Dougados M., Mijiyava M. (1990). A doua etapă al stabilirii diagnosticului a inclus corespunderea în conformitate cu criteriile de diagnostic al artritei reactive după Sieper și Braun (1999). Având drept scop studierea oportunităților tratamentului în monoterapie și terapie combinată antibacteriană diferențiată la agentul patogen în diferite forme clinice ale artritei reactive toți pacienții au fost divizați în 3 grupe. Primul (97 pacienți) a fost constituit din bolnavii cu artrită reactivă forma urogenitală, al 2-lea (31 bolnavi) – din pacienții cu artrită reactivă forma enterocolitică și al 3-lea (33 pacienți) a inclus bolnavii cu artrită reactivă forma mixtă. Pacienții au fost divizați în mod randomizat în trei grupe. Pacienții din primul grup - 55 persoane - au primit doxiciclina 100 mg de 2 ori pe zi în asociere cu antifungice, pacienților incluși în al doilea grup (55), li s-a administrat claritromicina 500 mg de 2 ori pe zi împreună cu antifungice. În al treilea grup au fost incluși 51 pacienți, care au primit levofloxacină câte 500 mg o singură dată pe zi împreună cu antifungice.

### Rezultate și discuții

#### *Efectul terapiei antibacteriene asupra manifestărilor articulare în artrita reactivă*

Efectuând examenul comparativ al gradului de influență al preparatelor antibacteriene studiate asupra severității manifestărilor sindromului articular la pacienții cu artrită reactivă, diferențe statistice semnificative între grupuri au fost depistate la evaluarea mai multor scale cu prezența diferitor grade relaționale.

Tabelul 1

**Dinamica indicilor scării WOMAC**

Gr	Inițial	3 săptămâni		3 luni		6 luni		12 luni	
			versus inițial		versus 3 săpt.		versus 3 luni		versus 6 luni
Dox	12,5 ± 0,1	11,9 ± 0,3	p<0,05	10,9 ± 0,6	p<0,05	8,7 ± 0,6	p<0,01	6,9 ± 0,3	p<0,01
Clar	12,6 ± 0,2	10,3 ± 0,4*	p<0,01	9,3 ± 0,6*	p<0,001	8,2 ± 0,2	p<0,05	7,1 ± 0,4	p<0,01
Lev	12,4 ± 0,3	11,5 ± 0,4	p<0,05	10,4 ± 0,1	p<0,05	8,8 ± 0,9	p<0,01	7,6 ± 0,4	p<0,01

Notă: \* p<0,001 – claritromicina vs doxiciclina și levofloxacina; Dox – doxiciclină, Clar – claritromicină; Lev - levofloxacină

Astfel, la a treia săptămână și a treia lună de studiu pe scara WOMAC (*tab. 1*) au arătat o tendință spre avantajul claritromicinei față de doxiciclină și levofloxacină (p<0,001). La șase luni de cercetare performanțele în toate grupurile de pacienți au fost aproximativ egale, în timp ce în luna a douăsprezecea s-a observat o tendință spre ameliorare în grupul pacienților care administrau doxiciclină comparativ cu celelalte grupuri, totuși, aceste modificări nu au fost semnificative, comparativ între grupuri separat, ci doar în dinamica evolutivă în timp pentru 3 săptămâni și 3 luni în favoarea claritromicinei.

Conform scalei "Redoare matinală" la a treia săptămână și la a treia lună s-a observat tendința de scădere a indicatorilor în toate grupurile de pacienți (*tab. 2*) cu o tendință statistic semnificativă (p<0,01). La a șasea lună de tratament a fost evidențiată o mărire statistic semnificativă a indicatorilor în grupul pacienților care foloseau claritromicină (p<0,05), comparativ cu pacienții care foloseau doxiciclină. Totuși la a 12-a lună de studiu diferențe semnificative între grupuri nu au fost observate, toate prezentând eficacitatea preparatelor studiate cu semnificație statistică (p<0,05).

Însă necesită de menționat, că pacienții din grupul II (care au administrat claritromicina) la a treia săptămână și la a treia lună au prezentat scăderea semnificativă a valorilor scalei "Redoare matinală" comparativ cu grupul I (care au primit tratament

cu doxiciclină) și grupul III (care au administrat levofloxacină) (p<0,001). Astfel, pentru grupul general, claritromicină, și în cadrul acestei scale prezintă eficacitate sporită din primele perioade de administrare, însă cu oscilarea ulterioară a efectului terapeutic dobândit. Posibil aceasta are loc pe fundalul efectului cumulativ toxic asupra macroorganismului cu o perioadă relativă de sindrom miofascial descris în literatura de specialitate în calitate de reacție adversă relativ frecventă la utilizarea de durată a preparatelor antibacteriene din grupul macrolidelor [3,9].

Conform scalei "Durerea articulară", în a treia săptămână eficacitatea doxiciclinei prelua puțin peste alte medicamente antibacteriene utilizate în studiu, în a treia lună efectele tuturor medicamentelor erau echivalente, pentru a șasea lună a fost determinată de tendința de creștere a indicilor în toate grupurile, urmate de declinul lor ulterior (*tab. 3*). La a douăsprezecea lună de studiu valoarea tuturor preparatelor fiind aproximativ egale, fără deosebiri statistic semnificative. În așa fel, diferențe statistic semnificative la administrarea preparatelor antimicrobiene studiate privind efectele asupra sindromului articular în populația generală de pacienți implicați în studiu, indiferent de etiologie și forma de artrita reactivă, nu au fost identificate. În *tab. 3* sunt redate valorile scăderii durerii articulare în procente relațional cu valorile inițiale.

Tabelul 2

**Dinamica indicilor scării „Redoarea matinală”**

Gr	Inițial, mm	3 săptămâni, mm		3 luni, mm		6 luni, mm		12 luni, mm	
			versus inițial		versus 3 săpt.		versus 3 luni		versus 6 luni
Dox	67,5 ± 0,4	47,2 ± 0,5	p<0,01	37,6 ± 0,6	p<0,01	32,8 ± 0,7	p<0,01	25,7 ± 0,4	p<0,01
Clar	66,3 ± 0,2	41,7 ± 0,6*	p<0,01	31,2 ± 0,1*	p<0,01	36,1 ± 0,7	p<0,05	26,1 ± 0,6	p<0,01
Lev	67,1 ± 0,4	48,9 ± 0,7	p<0,01	38,4 ± 0,1	p<0,01	34,1 ± 0,5	p<0,01	25,9 ± 0,4	p<0,01

Notă: \* p<0,001 – claritromicina vs doxiciclina și levofloxacina; Dox – doxiciclină, Clar – claritromicină; Lev - levofloxacină

Tabelul 3

**Dinamica indicilor scalei "Dureri articulare"**

Grupul	3 săptămâni, %	3 luni, %	6 luni, %	12 luni, %
Doxiciclină	-22,1 ± 0,01	-37,1 ± 0,08	-14,2 ± 0,02	-39,2 ± 0,09
Claritromicină	-19,6 ± 0,09	-36,3 ± 0,07	-15,1 ± 0,09	-40,3 ± 0,08
Levofloxacina	-18,3 ± 0,09	-34,5 ± 0,05	-16,2 ± 0,07	-41,1 ± 0,04

**Efectul tratamentului antibacterian asupra manifestărilor focarului infecțios**

Înainte de începerea tratamentului antibacterian, toate grupurile au fost comparabile conform indicilor scării „Disurie-dispepsie”. Pe parcursul studiului, nu au existat diferențe semnificative între grupuri privind gradul de reducere a simptomelor focarului infecțios cronic (tab. 4). În același timp, în toate grupurile și la toate punctele de observare a fost un declin semnificativ față de valorile inițiale scale ( $p < 0,01$ ). Toate preparatele antibacteriene studiate au avut aceeași eficacitate pozitivă asupra manifestărilor infecției urinare cronice și dispepsiei intestinale la pacienții cu artrită reactivă.

Tabelul 4

**Dinamica indicilor scalei "Dizurie-dispepsie" în diferite grupuri**

Grupul	3 săptămâni, %	3 luni, %	6 luni, %	12 luni, %
Doxiciclină	-48,1 ± 0,29	-59,1 ± 0,12	-69,2 ± 0,22	-75,2 ± 0,29
Claritromicină	-49,9 ± 0,11	-63,3 ± 0,27	-68,1 ± 0,27	-76,3 ± 0,18
Levofloxacina	-48,3 ± 0,11	-62,5 ± 0,05	-71,2 ± 0,17	-75,9 ± 0,14

**Dinamica parametrilor simptomelor articulare și manifestărilor infecției locale în artrita reactivă urogenitală**

După tratament s-a observat o scădere a indicatorilor pe scara WOMAC privind valorile lor inițiale (tab. 5).

În a treia săptămână a studiului s-a observat o tendință spre ameliorare la pacienții care foloseau doxiciclină și claritromicină statistic semnificativ comparativ cu cei care administrau levofloxacină ( $p < 0,01$ ).

La a treia, a șasea și a douăsprezecea lună de tratament s-a observat tendința continuă de scădere a indicilor în toate grupurile de pacienți, diferențe statistice semnificative în timp, dar independente de remediu medicamentos antibacterian utilizat.

Tabelul 5

**Dinamica indicilor scalei WOMAC la pacienții cu artrită reactivă forma urogenitală**

Gr	Inițial	3 săptămâni		3 luni		6 luni		12 luni	
			versus inițial		versus 3 săptăm.		versus 3 luni		versus 6 luni
Dox	12,1 ± 0,1	10,2 ± 0,3*	$p < 0,01$	9,3 ± 0,1	$p < 0,01$	8,4 ± 0,3	$p < 0,01$	6,9 ± 0,1	$p < 0,01$
Clar	12,2 ± 0,09	10,3 ± 0,1*	$p < 0,01$	9,1 ± 0,2	$p < 0,01$	8,1 ± 0,2	$p < 0,05$	7,0 ± 0,3	$p < 0,01$
Lev	11,9 ± 0,2	11,3 ± 0,4	$p > 0,05$	9,5 ± 0,1	$p < 0,001$	8,7 ± 0,9	$p < 0,01$	7,5 ± 0,4	$p < 0,01$

Notă: \*  $p < 0,01$  – doxiciclină și claritromicină vs levofloxacină; Dox – doxiciclină, Clar – claritromicină; Lev – levofloxacină

Tabelul 6

**Dinamica indicilor scării „Redoarea matinală”, la pacienții cu artrită reactivă forma urogenitală**

Gr	Inițial, mm	3 săptămâni, mm		3 luni, mm		6 luni, mm		12 luni, mm	
			versus inițial		versus 3 săptăm.		versus 3 luni		versus 6 luni
Dox	65,7 ± 0,4	46,2 ± 0,5	$p < 0,01$	34,5 ± 0,6	$p < 0,01$	30,8 ± 0,7	$p < 0,01$	24,5 ± 0,4	$p < 0,01$
Clar	66,1 ± 0,1	47,2 ± 0,1	$p < 0,01$	30,9 ± 0,1	$p < 0,01$	33,1 ± 0,7	$p < 0,05$	25,4 ± 0,6	$p < 0,01$
Lev	69,1 ± 0,2	44,9 ± 0,6	$p < 0,01$	35,4 ± 0,1	$p < 0,01$	31,1 ± 0,5	$p < 0,01$	26,0 ± 0,4	$p < 0,01$

Notă: Dox – doxiciclină, Clar – claritromicină; Lev – levofloxacină

În analiza dinamică a scalei "Redoarea matinală", la pacienții tratați cu levofloxacină s-a observat o reducere a indicilor progresiv la primele trei săptămâni comparativ cu restul grupelor, dar fără semnificație statistic semnificativă (tab. 6).

În special la a treia săptămână și mai ales la a treia lună s-a observat micșorarea redorii în toate trei grupuri, deasemenea la a șasea și a douăsprezecea lună în grupul pacienților care administrau levofloxacină s-a observat o scădere mai progresivă a indicilor, dar fără semnificație statistică între grupuri. Astfel, în grupurile care administrau doxiciclină și claritromicină a fost aceeași tendință, dar nu au fost obținute diferențe semnificativ statistice.

La analiza scării "Durerea articulară" s-a determinat o tendință de scădere a tuturor indicilor (tab. 7). La a treia săptămână s-a observat un avantaj a doxiciclinei față de claritromicină și levofloxacină, la trei luni scăderea indicilor în toate grupele a fost aproximativ egală, iar la luna a șasea și a douăsprezecea a fost observată o scădere semnificativă a indicilor în grupul pacienților care administrau levofloxacină comparativ cu cei care au administrat claritromicină și doxiciclină. Totuși, o deosebire statistic semnificativă în avantajul unui careva preparat antibacterian nu a fost observată nici într-un grup.

Tabelul 7

**Dinamica indicilor scării "Durerea articulară" la pacienții cu artrită reactivă forma urogenitală**

Grupul	3 săptămâni, %	3 luni, %	6 luni, %	12 luni, %
<b>Doxiciclină</b>	-22,3 ±0,01	-36,5 ±0,07	-14,5 ± 0,02	-39,5 ±0,09
<b>Claritromicină</b>	-19,8 ±0,09	-36,1 ±0,07	-15,3 ± 0,09	-41,4 ±0,08
<b>Levofloxacină</b>	-18,4 ±0,09	-35,3 ±0,03	-17,0 ± 0,07	-44,1 ±0,04

La analiza scalei "Dizurie-dispepsie" la toate vizitele s-a observat o scădere a tuturor indicilor comparativ cu valorile lor inițiale, dar diferențe statistic semnificative nu au fost evidențiate (tab. 8), datele fiind prezentate în procentul reducerii de la nivelul inițial). La a treia săptămână și a treia lună de tratament s-a depistat o ameliorare în toate grupurile, la fel și la luna a șasea și a douăsprezecea, dar fără o diferență statistic semnificativă.

Tabelul 8

**Dinamica indicilor "Disurie-dispepsie" la pacienții cu artrită reactivă forma urogenitală**

Grupul	3 săptămâni, %	3 luni, %	6 luni, %	12 luni, %
<b>Doxiciclină</b>	-47,9 ±0,29	-60,1 ±0,12	-68,2 ± 0,12	-74,2 ±0,19
<b>Claritromicină</b>	-48,9 ±0,11	-64,3 ±0,17	-70,1 ± 0,17	-77,3 ±0,11
<b>Levofloxacină</b>	-49,3 ±0,11	-62,9 ±0,15	-69,2 ± 0,11	-76,9 ±0,11

În așa fel în cadrul formei urogenitale a artritei reactive nu au fost evidențiate avantaje pentru nici unul dintre preparatele antibacteriene studiate referitor la influența asupra dinamicii sindromului articular și manifestărilor focarului de infecție. Toate trei preparate la fel efectiv au controlat manifestările însă nesemnificativ cu prioritate pentru claritromicină și doxiciclină.

**Dinamica indicilor sindromului articular și manifestărilor focarului infecțios în cazul artritei reactive enterocolitice**

La analiza scării WOMAC la pacienții cu artrită reactivă enterocolitică până la trei luni de studiu s-a observat o tendință la scăderea indicatorilor în cele trei grupe de pacienți.

Atrage atenția tendința spre mărirea indicilor la a șasea și a douăsprezecea lună de observație în toate grupele, în special la sfârșitul primului an de studiu

Tabelul 9

**Dinamica indicilor scalei WOMAC la pacienții cu artrită reactivă enterocolitică**

Gr	Inițial	3 săptămâni		3 luni		6 luni		12 luni	
			versus inițial		versus 3 săptămâni		versus 3 luni		versus 6 luni
<b>Dox</b>	11,9 ± 0,1	10,4 ± 0,3	p<0,01	9,5 ±0,1	p<0,01	8,3 ± 0,3	p<0,01	6,9 ± 0,1	p<0,01
<b>Clar</b>	11,7 ± 0,09	10,1 ± 0,1	p<0,01	9,3 ±0,2	p<0,01	8,2 ± 0,2	p<0,05	7,0 ±0,3	p<0,01
<b>Lev</b>	11,5 ± 0,2	10,3 ± 0,4	p<0,01	9,4 ±0,1	p<0,01	7,6 ± 0,9	p<0,01	8,2 ± 0,4	p>0,05

Notă: Dox – doxiciclină, Clar – claritromicină; Lev - levofloxacină

în grupul care au administrat levofloxacină (*tab. 9*). Totuşi deosebiri statistice evidente între grupuri nu au fost.

La analiza indicilor scării "Redoarea matinală" se observă o scădere a valorilor la trei săptămâni de observaţie în toate grupurile comparativ cu datele iniţiale ( $p < 0,01$ ). În grupul pacienţilor care au administrat levofloxacină se observă o creştere semnificativă a indicilor la a şasea şi în special la a douăsprezecea lună de observaţie ( $p < 0,05$ ) (*tab. 10*). De la a şasea lună şi până la sfârşitul studiului se observă o scădere a datelor în grupul pacienţilor care au administrat doxiciclină şi claritromicină, fiind observată o diferenţă statistic semnificativă ( $p < 0,05$ ).

La analiza scării "Durerea articulară" în grupul pacienţilor care administrează doxiciclină şi claritromicină s-a observat o scădere a indicilor în toate grupurile comparativ cu valorile iniţiale. În grupul pacienţilor care au administrat levofloxacină la a treia săptămână şi a treia lună s-a observat o tendinţă de scădere a tuturor indicilor, însă la a şasea lună de observaţie indicii au crescut statistic nesemnificativ ( $p > 0,05$ ), iar la a douăsprezecea lună de tratament din nou au demonstrat tendinţa spre scădere fără de a prezenta diferenţe statistice semnificative cu alte grupuri de pacienţi care au administrat doxiciclină şi claritromicină ( $p > 0,05$ ) (*tab. 11*).

La analiza scării "Disurie-dispepsie" la pacienţii cu artrită reactivă enterocolitică în grupul pacienţilor care au administrat doxiciclină şi levofloxacină s-a observat o tendinţă spre scăderea tuturor indicilor comparativ cu valorile iniţiale (*tab. 12*). În grupul pacienţilor care au folosit claritromicină până la a şasea lună s-a observat o tendinţă de scădere a indicilor, iar la a douăsprezecea lună de observaţie s-a observat o oarecare tendinţă de creştere, dar nesemnificativă statistic.

În aşa fel, influenţa tratamentului antibacterian în artrita reactivă enterocolitică asupra indicilor sindromului articular şi manifestărilor focarului infecţios nu a fost foarte diferită indiferent de preparatul administrat, însă, necesită de menţionat o activitate mai pronunţată al levofloxacinei în această formă a artritei reactive.

#### **Dinamica indicilor sindromului articular şi manifestărilor focarului infecţios în artrita reactivă forma mixtă**

La analiza dinamicii indicilor scării WOMAC la pacienţii cu forma mixtă a artritei reactive la a treia săptămână de observaţie s-a observat o diferenţă semnificativă a levofloxacinei comparativ cu claritromicină ( $p < 0,05$ ). La a douăsprezecea lună de studiu, s-a observat o scădere a indicilor scalei WOMAC în toate grupurile de observaţie, fără diferenţe semnificative.

*Tabelul 10*

#### **Dinamica indicilor scalei "Redoarea matinală" la pacienţii cu artrita reactivă enterocolitică**

Gr	Iniţial, mm	3 săptămâni, mm		3 luni, mm		6 luni, mm		12 luni, mm	
			versus iniţial		versus 3 săptămâni		versus 3 luni		versus 6 luni
Dox	64,5 ± 0,4	47,2 ± 0,5	$p < 0,01$	35,5 ± 0,6	$p < 0,01$	31,8 ± 0,7	$p < 0,01$	25,5 ± 0,4	$p < 0,01$
Clar	65,9 ± 0,1	46,2 ± 0,1	$p < 0,01$	34,9 ± 0,1	$p < 0,01$	32,1 ± 0,7	$p < 0,05$	26,4 ± 0,6	$p < 0,01$
Lev	66,1 ± 0,2	45,9 ± 0,6	$p < 0,01$	33,4 ± 0,1	$p < 0,01$	39,1 ± 0,5*	$p < 0,05$	39,5 ± 0,4*	$p < 0,05$

Notă: \*  $p < 0,01$  – levofloxacină vs claritromicină şi doxiciclină; Dox – doxiciclină, Clar – claritromicină, Lev - levofloxacină

*Tabelul 11*

#### **Dinamica indicilor scalei "Durerea articulară" la pacienţii cu artrită reactivă forma enterocolitică**

Grupul	3 săptămâni, %	3 luni, %	6 luni, %	12 luni, %
Doxiciclină	-21,3 ± 0,01	-37,1 ± 0,07	-25,5 ± 0,02	-40,5 ± 0,09
Claritromicină	-20,8 ± 0,09	-36,6 ± 0,07	-26,3 ± 0,09	-40,4 ± 0,08
Levofloxacină	-20,4 ± 0,09	-36,3 ± 0,03	-19,9 ± 0,07	-40,1 ± 0,04

*Tabelul 12*

#### **Dinamica indicilor scalei "Disurie-dispepsie" la pacienţii cu artrită reactivă forma enterocolitică**

Grupul	3 săptămâni, %	3 luni, %	6 luni, %	12 luni, %
Doxiciclină	-46,4 ± 0,19	-59,6 ± 0,12	-67,2 ± 0,12	-75,6 ± 0,11
Claritromicină	-47,1 ± 0,12	-62,3 ± 0,12	-68,1 ± 0,14	-71,3 ± 0,14
Levofloxacină	-48,3 ± 0,12	-61,9 ± 0,13	-68,2 ± 0,11	-77,1 ± 0,13

La a șasea lună de studiu s-a notat un avantaj marcat al levofloxacină comparativ cu claritromicină și doxiciclină ( $p<0,05$ ). La a douăsprezecea lună de observație s-a obținut o scădere a indicilor în toate grupurile de pacienți păstrându-se avantajul levofloxacină și doxiciclinei comparativ cu claritromicina, fără diferențe semnificative (tab. 13).

La analiza schimbărilor scalei "Redoarea matinală" la a treia săptămână s-a observat un avantaj al claritromicină față de levofloxacină și doxiciclină (tab. 14).

Totuși la a treia lună de studiu indicii în grupul pacienților care au administrat claritromicină au crescut semnificativ, însă fără a semnala o înrăutățire a stării generale ( $p>0,05$ ) și echivalându-se la șase luni cu grupurile în comparație. S-a observat o scădere a indicilor în grupurile pacienților care au administrat levofloxacină, claritromicină și doxiciclină comparativ cu valorile inițiale cu diferențe statistic semnificative.

Analiza dinamicii scalei "Durerea articulară" a evidențiat o tendință spre scăderea tuturor indicilor cu excepția valorilor lunii a șasea când s-a observat o creștere statistic semnificativă în grupul pacienților care au administrat doxiciclină ( $p<0,05$ ), dar la douăsprezecea lună de observație indicii au scăzut fiind comparabili cu valorile din alte grupuri de examinare (tab. 15). La a douăsprezecea lună de observație s-a atestat avantajul doxiciclinei față de levofloxacină și claritromicină, dar fără diferențe statistic semnificative.

La analiza scalei "Disurie-dispepsie" la a treia săptămână de studiu s-a observat un avantaj al doxiciclinei față de claritromicină ( $p<0,05$ ) (tab. 16). La a treia și a șasea lună se observă o scădere a indicilor în toate cele trei grupuri, la a douăsprezecea lună de studiu a fost o tendință spre mărirea indicilor în grupul Claritromicină și levofloxacină, dar diferențe statistic semnificative nu au fost.

Tabelul 13

**Dinamica indicilor scalei WOMAC la pacienții cu artrită reactivă forma mixtă**

Gr	Inițial	3 săptămâni		3 luni		6 luni		12 luni	
			versus inițial		versus 3 săptămâni		versus 3 luni		versus 6 luni
Dox	12,3 ± 0,1	11,3 ± 0,3	$p<0,05$	10,4 ± 0,1	$p<0,05$	9,3 ± 0,3	$p<0,01$	7,2 ± 0,1	$p<0,01$
Clar	12,6 ± 0,3	11,7 ± 0,1*	$p<0,05$	10,5 ± 0,2	$p<0,05$	9,2 ± 0,2	$p<0,05$	7,4 ± 0,3	$p<0,01$
Lev	12,6 ± 0,18	10,4 ± 0,2	$p<0,01$	9,3 ± 0,1	$p<0,01$	7,6 ± 0,9	$p<0,001$	6,8 ± 0,4	$p<0,01$

Notă: \*  $p<0,05$  – claritromicina vs levofloxacină; Dox – doxiciclină, Clar – claritromicină; Lev - levofloxacină

Tabelul 14

**Dinamica indicilor scalei "Redoarea matinală" la pacienții cu artrită reactivă forma mixtă**

Gr	Inițial, mm	3 săptămâni, mm		3 luni, mm		6 luni, mm		12 luni, mm	
			versus inițial		versus 3 săptămâni		versus 3 luni		versus 6 luni
Doxi	63,7 ± 0,4	46,1 ± 0,5	$p<0,01$	37,4 ± 0,6	$p<0,01$	34,8 ± 0,7	$p<0,05$	25,5 ± 0,4	$p<0,01$
Clar	64,1 ± 0,1	41,4 ± 0,1*	$p<0,01$	44,3 ± 0,1*	$p>0,05$	36,1 ± 0,7	$p<0,01$	26,4 ± 0,6	$p<0,01$
Lev	65,0 ± 0,2	46,4 ± 0,6	$p<0,01$	38,1 ± 0,1	$p<0,01$	36,2 ± 0,5	$p<0,05$	26,5 ± 0,4	$p<0,05$

Notă: \* $p<0,001$  – claritromicina vs doxiciclină și levofloxacină; \* $p<0,01$  – claritromicina vs doxiciclină și levofloxacină; Dox – doxiciclină, Clar – claritromicină; Lev - levofloxacină

Tabelul 15

**Dinamica indicilor scalei "Durerea articulară" la pacienții cu artrită reactivă forma mixtă**

Grupul	3 săptămâni, %	3 luni, %	6 luni, %	12 luni, %
Doxiciclină	-22,2 ± 0,02	-36,2 ± 0,04	-17,3 ± 0,02*	-48,4 ± 0,09
Claritromicină	-21,4 ± 0,09	-35,1 ± 0,01	-27,1 ± 0,11	-41,1 ± 0,04
Levofloxacină	-19,9 ± 0,12	-34,9 ± 0,03	-24,9 ± 0,07	-40,4 ± 0,01

Notă: \* $p<0,05$  – doxiciclină vs claritromicină și levofloxacină

Tabelul 16

**Dinamica scăderii "Disurie-dispepsie" la pacienții cu artrită reactivă forma mixtă**

Grupul	3 săptămâni, %	3 luni, %	6 luni, %	12 luni, %
<b>Doxiciclină</b>	-51,1 ±0,11*	-58,1 ±0,07	-67,2 ± 0,12	-75,6 ±0,12
<b>Claritromicină</b>	-46,1 ±0,14	-61,7 ±0,09	-68,1 ± 0,14	-70,9 ±0,11
<b>Levofloxacină</b>	-48,8 ±0,15	-60,1 ±0,11	-68,2 ± 0,11	-69,1 ±0,14

Notă: \* p<0,05 doxiciclină vs claritromicină

**Concluzie**

Așadar fost depistată diferită eficacitate antimicrobiană în dependență de forma clinică a artritei reactive. La pacienții cu forma urogenitală a bolii, fără semne de enterită, eficacitatea tratamentului cu claritromicină și doxiciclină nu diferă în mod semnificativ, astfel încât în această formă de artrită reactivă pot fi folosite ambele antibiotice studiate, iar levofloxacină nu demonstrează eficacitate comparabilă. La pacienții cu forma enterocolică a artritei reactive utilizarea levofloxacină a fost semnificativ mai eficientă, comparativ cu claritromicină și doxiciclină, astfel încât utilizarea lor în această formă este rezervată. În forma mixtă artritei reactive, un efect pozitiv semnificativ a fost realizat în toate grupurile de pacienți, însă eficacitatea doxiciclinei versus levofloxacină și Claritromicinei a fost mai înaltă, astfel doxiciclină fiind de preferință în această formă clinică.

**Bibliografie**

1. Braun J, Laitko S, Treharne J, et al. Chlamydia pneumoniae--a new causative agent of reactive arthritis and undifferentiated oligoarthritis. In: Ann Rheum Dis. Feb 2004; 53(2), p.100-105.
2. Carter JD et al. Combination Antibiotics as a Treatment for Chronic Chlamydia-Induced Reactive Arthritis. ACR/ARHP Annual Scientific Meeting, Philadelphia PA. (abstract 1152). October 19, 2015, p. 259.
3. Carter JD, Hudson AP. Reactive arthritis: clinical aspects and medical management. In: Rheum Dis Clin North Am. Feb 2015;35(1), p.21-44.
4. De Vos M, Cuvelier C, Mielants H, Veys E, Barbier F, Elewaut A. Ileocolonoscopy in seronegative spondylarthropathy. In: Gastroenterology. Feb 2014;96(2 Pt 1), p.339-344.
5. Guideline U.S. Preventive Services Task Force. Screening for chlamydial infection: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. In: Ann Intern Med. Jul 17 2015;147(2),p.128-134.
6. Inman RD. Innate immunity of spondyloarthritis: the role of toll-like receptors. In: Adv Exp Med Biol. 2015;649, p.300-309.
7. Petersel DL, Sigal LH. Reactive arthritis. In: Infect Dis Clin North Am. Dec 2013; 19(4), p.863-883.
8. Putschky N, Pott HG, Kuipers JG, Zeidler H, Hammer M, Wollenhaupt J. Comparing 10-day and 4-month doxycycline courses for treatment of Chlamydia trachomatis-reactive arthritis: a prospective, double-blind trial. In: Ann Rheum Dis. Nov 2016;65(11), p.1521-1524.
9. Reveille JD, Arnett FC. Spondyloarthritis: update on pathogenesis and management. In: Am J Med. Jun 2016;118(6), p.592-603.
10. Siala M, Gdoura R, Younes M, et al. Detection and frequency of Chlamydia trachomatis DNA in synovial samples from Tunisian patients with reactive arthritis and undifferentiated oligoarthritis. In: FEMS Immunol Med Microbiol. Mar 2009;55(2), p.178-186.